

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

⑪ 特許出願公開

昭58—57307

⑤Int. Cl.³
A 61 K 7/00

識別記号

室内整理番号
7432-4C

④公開 昭和58年(1983)4月5日

発明の数	1
審査請求	未請求

(全 5 頁)

⑤化粧品

②特 願 昭56-155418

②出 願 昭56(1981)9月30日

⑦2発 明 者 木村知史

横浜市神奈川区高島台27番地の
1 ポーラ化成工業株式会社横浜

研究所内

⑦発明者 福島信

横浜市神奈川区高島台27番地の
1 ポーラ化成工業株式会社横浜
研究所内

⑦出 願 人 ポーラ化成工業株式会社
静岡市弥生町648番地

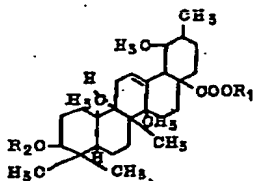
明 烟 膏

1. 発明の名称

化 粧 料

2 特許請求の範囲

一般式(1)



(式中 R_1 は水素原子又は Na 、 K 、 NH_4 、 $H_2N(OH)_2$ 、 Ca 、 Mg もしくは直鎖、分岐アルコールアルキル残基であり、 R_2 は水素原子又は直鎖、分岐脂肪酸アシル残基であることを表わす。)で示されるウルソール酸、その塩類もしくはウルソール酸誘導体のうち少なくとも一種又は二種以上を配合することを特徴とする化粧料。

3 発明の詳細な説明

本発明は新規な化粧料、更に詳しくはウルソール酸、その塩類もしくはウルソール酸誘導体の少

なくとも一種又は二種以上を配合してなる皮膚の
黒化を防止した化粧料、所謂美白化粧料に関する
ものである。

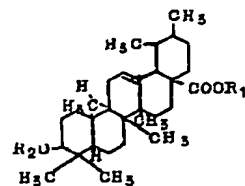
従来より、ウルサン系トリテルペノイドの一つとして挙げられるウルソール酸は、リンゴ、サクランボなどの果実や葉のロウ状被覆物質中に広く分布することによって知られているが、本発明者は、ウルソール酸をはじめとする各種ウルソール酸類について鋭意研究した結果、これらを化粧品基剤に配合し皮膚に塗布すると、本物質においてはこれまで全く知られていなかった効果、すなわちチロシナーゼ活性阻害に基づく若しい皮膚の黒化を防止する効果を見出すことに到つた。

一般に皮膚に対して日光からの紫外線が照射されると、皮膚内のチロシナーゼ活性作用によりメラニンが著しく生成して皮膚が黒化する傾向がある。このような日焼けによる皮膚の黒化を防止する目的で化粧料に配合されてきた物質としては、かねてよりアスコルビン酸、過酸化水素、グルタチオン、コロイド硫黄等や各種天然物が知られて

いるが、アスコルビン酸類は酸性製品の如き水分を多く含む系においては酸化されやすく不安定であり、変色、変臭の原因となりがちである。過酸化水素については過酸化剤という特性上、安全性、保存面、安定性面から充分なものとは云い難い。グルタチオンやコロイド硫黄は臭を放つため化粧料へ使用することは避けられている。また、天然物については効果の確認されたものは殆んどなく、しかも前記の各物質と同様に皮膚の黒化を防止する効果は充分に満足すべきものではない。いずれにしても、本発明に係るウルソール酸類の如きトリテルペノイド化合物についてのチロシナーゼ阻害作用を応用した例は皆無である。

すなわち、本発明の主たる目的はウルソール酸その塩類、又はウルソール酸各種誘導体を化粧料基剤に配合することにより、上記公知の皮膚の黒化を防止する物質では得られない極めて優れた効果を有する新規な化粧料を提供することにある。

本発明に適用されるウルソール酸、その塩類又はウルソール酸誘導体は下記一般式(I)で示される



(式中 R_1 は水素原子又は Na 、 K 、 NH_4 、 $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 Ca 、 Mg もしくは直鎖、分岐アルコールアルキル残基であり、 R_2 は水素原子又は直鎖、分岐脂肪酸アルキル残基であることを要する。)

上記ウルソール酸誘導体であるアシルウルソール酸及びそのエステル誘導体の具体例としては、ブタノイルウルソール酸、オクタノイルウルソール酸、ラウロイルウルソール酸、パルミトイルウルソール酸、2-エチルヘキサノイルウルソール酸、ヘキサシルデカノイルウルソール酸、オクタノ

イルウルソール酸エチルエステル、パルミトイルウルソール酸エチルエステル、2-エチルヘキサノイルウルソール酸-2-エチルヘキサシルエステル、2-ヘキサシルデカノイルウルソール酸オクタノイルエステル、ジラウロイルウルソール酸セチルエステル、ジブタノイルウルソール酸-2-ヘキサシルデシルエステルがあげられ、また、ウルソール酸アルキルエステル誘導体の具体例としては、ウルソール酸エチルエステル、ウルソール酸2-エチルヘキサシルエステル、ウルソール酸オクタノイルエステル、ウルソール酸セチルエステル、ウルソール酸-2-ヘキサシルデシルエステルなどがあげられる。一般式(I)中の R_2 で示されたアシル基が炭素数2~20、 R_1 で示されたアルキル基が炭素数1~20のものが安定性ならびに化粧料への取り扱いのしやすさの面から挙げられ、これらは各種化粧料剤型に応じて適宜選択されるものである。

本発明に適用されるアシルウルソール酸及びそのアルキルエステル誘導体を合成する方法として

は種々あるが、例えばアシルウルソール酸においては、ウルソール酸にテトラヒドロフラン等非極性溶媒下、トリエチルアミン等塩基存在下、所望の脂肪酸クロライドを反応させ目的物を得る方法が有利であり、またアシルウルソール酸アルキルエステル誘導体においては、まずウルソール酸をクロロホルム等適当溶媒下、トリエチルアミン等塩基存在下塩化チオニル等塩素化剤を作用させ、ウルソール等クロライドを生成せしめ、これにエタノール、セタノール等所望のアルコールをトリエチルアミン等塩基存在下反応させ、ウルソール酸アルキルエステルとなし、アシル化は前記手法に従つて目的物を得る方法が同じく有利である。

次にアシルウルソール酸及びそのアルキルエステル誘導体の合成例を示す。

合成例1 ブタノイルウルソール酸

ウルソール酸45.7gをテトラヒドロフラン200mlに溶解し、トリエチルアミン32gを加えた混合液に、酪酸クロライド12gを氷冷下において滴下しながら1時間攪拌反応させ、次いで

室温で2時間攪拌後、未反応塩酸クロライド、トリエチルアミンをエタノール及び2%塩酸でそれぞれ処理後、反応物を酢酸エチルで抽出し、さらに抽出溶媒を留去し粗反応物を得た。精製はカラムを用い、ヘキサン/エーテル(98/2)溶媒により溶出させ、白色結晶のブタノイルウルソール酸3.4.2gを得る。収率65%であつた。

合成例2 オクタノイルウルソール酸エチル

ウルソール酸4.5.7gをトリエチルアミン10.1gをクロロホルム100mlに溶解した混合液に、別に新しく蒸留した塩化チオニル1.9gをクロロホルム30mlに溶解したものを、氷冷下において滴下しながら1時間攪拌反応させ、生成するウルソール酸クロライドを取り出すことなく、エタノール3.2gを加え、トリエチルアミン10.1gをクロロホルム30mlに溶解した溶液をさらに氷冷下滴下し3時間反応させた後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を分別し、40℃以下で留去する。
 ~~$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_2$~~

次いで得られたウルソール酸エチルをベンゼン

200mlに溶解し、さらにトリエチルアミンを32gを加えた混合液にオクタノイル酸クロライド3.6gを氷冷下において滴下しながら1時間攪拌反応させ、次いで室温で2時間攪拌後、反応を停止し、未反応トリエチルアミンを2%塩酸で処理後、反応物を酢酸エチルで抽出し、抽出溶媒を留去し粗反応物を得た。精製はカラムを用いヘキサン/エーテル(98/2)溶媒により溶出させ、無色液体のオクタノイルウルソール酸エチルエステル3.6gを得る。収率59%

合成例3 2-エチルヘキサノイルウルソール酸-2-エチルヘキシルエステル

ウルソール酸4.5.7gとトリエチルアミン10.1gをベンゼン100mlに溶解した混合液に、別に新しく蒸留した塩化チオニル1.9gをベンゼン30mlに溶解したものを、氷冷下において滴下しながら1時間攪拌反応させ、生成するウルソール酸クロライドを取り出すことなく、2-エチルヘキシルアルコール1.2g、トリエチルアミン10.1gをベンゼン30mlに溶解した混合液をさらに氷冷

下滴下し3時間反応させた後、生成したトリエチルアミン塩酸塩を分別し、溶媒を40℃以下で留去する。次いで得られたウルソール酸-2-エチルヘキシルエステルをベンゼン200mlに溶解し、さらにトリエチルアミン3.2gを加えた混合液に、2-エチルヘキサン酸クロライド3.6gを氷冷下において滴下しながら1時間攪拌反応させ、次いで室温で2時間攪拌、さらにベンゼンの沸点で還流を1時間行なつた後、反応を停止し、未反応トリエチルアミンを2%塩酸で処理後、反応物を酢酸エチルで抽出し、さらに抽出溶媒を留去し粗反応物を得た。精製はカラムを用いヘキサン/エーテル(98/2)溶媒により溶出させ、無色液体の2-エチルヘキサノイルウルソール酸-2-エチルヘキシルエステル3.0gを得る。収率49%

本発明化粧料に配合されるウルソール酸、その塩類およびその誘導体の配合量はそれぞれ全重量中0.01~5重量%好ましくは0.1~1重量%である。0.01重量%以下では皮膚に対し本発明化粧料を塗布しても、経皮吸収量が皮膚の黒化を防

止する効果を発現する必要量とならず、また5重量%以上の場合は、皮膚に対する影響の点から避けるべきである。

上記ウルソール酸、その塩類又はウルソール酸誘導体を化粧料基剤に配合する場合には、これらを単独あるいは併用しても、またその他の還元性皮膚黒化防止物質と共に用いてもよい。ウルソール酸ならびにウルソール酸誘導体の一つであるブタノイルウルソール酸のチロシナーゼ阻害作用について、ハーディング-パスセイ(Harding-Passay)マウスメラノーマから抽出した酵素チロシナーゼを使用し、その酵素活性をドーバークロームの475nmの吸光度を測定するフォトメトリー法で行なつた。試験物質ウルソール酸及びウルソール酸誘導体の $3 \times 10^{-5} \text{mol}$ をモルモット皮膚ホモジネートをインキュベーションしたのちその反応液を該皮膚ホモジネートを対照にとりドーバークローム反応をみるとウルソール酸ならびにウルソール酸誘導体は12分間の誘導期を示したのに対し、皮膚ホモジネートのみの誘導期は約2分間であつ

た。また誘導期終了後の反応速度も皮膚ホモジネートのみの反応初速度の50%阻害を示した。これらより、ウルソール酸、ウルソール酸誘導体はチロシナーゼ活性を阻害しドーパクロームの生成を低下させることが実証された。

以上詳述した如く、本発明は生体活性に優れたウルソール酸、その塩類およびその各種ウルソール酸誘導体を効果的に配合した皮膚の黒化を防止する化粧料に関するものであり、従来知られている各種アスコルビン酸類、過酸化水素、グルタチオン、コロイド硫黄等の公知物質特にチロシナーゼ活性阻害を有するグルタチオンに比し、優れた効能を有しかつ安定な、所謂美白化粧料を提供するものである。

又、本発明の化粧料の有効成分であるウルソール酸及びその誘導体は極めて安定であり、製剤とした場合も変色、変臭、分解失活などの経時変化を起さないの各機種の化粧料に対して安定かつ容易に配合することができ、極めて有利である。

＋ かなりの変化を認める

＋ 著しい変化を認める

尚、上記アスコルビン酸ジステアレートに代えてグルタチオンについても同様の観察を行なったが、ほぼ同一の結果となつた。

更に上記(A)を1%配合した本発明クリームと該物質を配合しないでアスコルビン酸ジステアレートを配合した従来クリームを統計的に同等な各々100名の女性集団に1ヶ月運用させたところ、前者の本発明クリームはしみそばかすの改善において、対照の従来クリームに比較し明らかに有効であることが証明された。(後-3参照)

表-3

	効 能	本発明クリーム	従来クリーム
しみ、そばかすの改善に対して	有効	88%	5%
	やや有効	10%	35%
	無効	2%	62%
	有効率	98%	38%

上記の他に、本発明に係る化粧料と上記公知物質を配合した化粧料を用いて皮膚に対する色白効

次に、ウルソール酸誘導体としてブタノイルウルソール酸セチルエステル^(A)を1.0%配合した実施例5に示される水中油型エマルジョンタイプのクリームと、このウルソール酸誘導体をアスコルビン酸ジステアレート^(B)で置換してなる同一処方^(B)のクリームについて、熱安定性を経時的に観察した結果を以下に示す。第4図は有効成分の残存率、表1は変臭の度合、表2は変色の度合をそれぞれ緩わしたものである。

表 1 (変臭)

試料 (週)	1	2	3	4
(A)	-	-	-	-
(B)	-	+	++	+++

(40℃放置)

表 2 (変色)

試料 (週)	1	2	3	4
(A)	-	-	-	-
(B)	-	-	+	++

(40℃放置)

判定基準 - 変化なし

+ わずかな変化を認める

果、シミ・ソバカスの解消、美肌効果等の使用テストを行なつたが、これにおいても本発明化粧料の効果が格段に優れていることが実証された。

次に本発明化粧料の実施例を示す。配合割合は重量部である。

実施例1 化粧水

エタノール	10.0
プロピレングリコール	5.0
ポリオキシエチレン(50)水添ヒマシ油	0.5
クエン酸	0.015
クエン酸ナトリウム	0.1
メチルパラベン	0.05
ウルソール酸ブチルエステル	1.0
香 料	適 量
水	83.0

実施例2 化粧オイル

スクワラン	47.5
ヒマシ油	49.9
ステアロイルウルソール酸ブチルエステル	1.0
ブチルヒドロキシトルエン	0.01

香 料	適 量
実施例3 パック	
ポリビニルアルコール	20.0
エタノール	20.0
ブタノイルウルソール酸	1.0
グリセリン	5.0
香 料	適 量
水	53.5
実施例4 二層タイプ化粧水	
A { エタノール	15.0
1,3 - ブチルグリコール	4.0
流動パラフィン	5.0
B { ミリスチン酸イソプロピル	1.0
ラウロイルウルソール酸エチルエステル	0.5
C { 香 料	適 量
メチルパラベン	0.1
水	74.4
実施例5 クリーム	
ステアリン酸	8.0
ゲイロウ	4.0

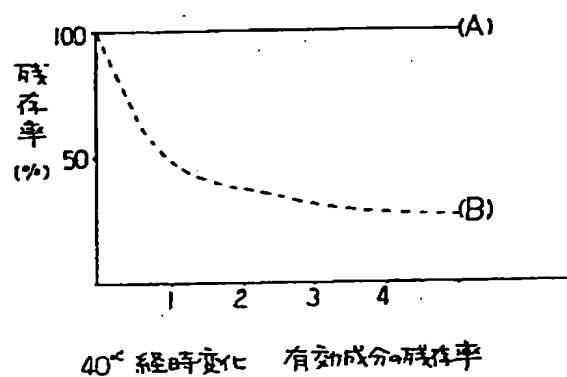
セタノール	4.0
ラノリン	2.0
ミリスチン酸イソプロピル	4.0
スクワラン	7.0
オリーブ油	2.0
モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン	5.0
モノステアリン酸ソルビタン	1.0
プロピレングリコール	5.0
ブチルパラベン	0.1
メチルパラベン	0.1
ブチルヒドロキシトルエン	0.05
香 料	適 量
水	54.5
ブタノイルウルソール酸セチルエステル	1.0

4. 図面の簡単な説明

図1図は有効成分の残存率を表わしたもので、
(A)はブタノイルウルソール酸セチルエステル、(B)
はアスコルビン酸ジステアレートである。

特許出願人 ボーラ化成工業株式会社

第 一 図



昭 63. 11. 1 発行

手 続 補 正 寄

昭和 63 年 7 月 25 日

特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

昭和 56 年特許願第 155418 号(特開昭 58-57307 号, 昭和 58 年 4 月 5 日 発行 公開特許公報 58-574 号掲載)については特許法第 17 条の 2 の規定による補正があったので下記のとおり掲載する。 3 (2)

Int. Cl. 4	識別記号	庁内整理番号
A61K 7/00		7306-4C

7. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

8. 補正の内容

1) 明細書第 2 頁、第 19 行

「アスコルビン酸類」なる記載の後に「、」を挿入する。

2) 同第 4 頁、第 1 行

「水酸基と」なる記載を「水酸基を」と訂正する。

3) 同第 4 頁、第 1 ~ 2 行

「あるいはアルカリ金属」なる記載を削除する。

4) 同第 4 頁、第 4 行

「無置換」の後に「あるいは塩基で置換、」なる記載を挿入する。

5) 同第 4 頁、下から第 6 行 ~ 下から第 1 行

「上記 . . . オクタノ」なる記載を以下のように訂正する。

「上記一般式 (1) で示されるウルソール酸、その塩類の具体例としては、ウルソール酸、ウルソール酸ナトリウム、ウルソール酸カリウム、ウルソール酸アンモニウム、ウルソール酸ジメチルアンモニウム、ウル

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 56 年特許願第 155418 号

2. 発明の名称

化粧料

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 静岡県静岡市弥生町 648 番地

氏 名 ポーラ化成工業株式会社

代表者 鈴木 常 司

4. 代理人

住 所 東京都港区西新橋二丁目 3 番 2 号
ニュー栄和ビル 電話 (501) 2506 番

氏 名 弁理士 (8931) 大 多 和 明 敏

住 所 同 所

氏 名 弁理士 (8688) 大 多 和 明 子

5. 補正命令の日付

自発補正

6. 補正により増加する発明の数 無し

ソール酸カルシウム、ウルソール酸マグネシウムなどが挙げられ、一方、ウルソール酸誘導体であるアシルウルソール酸及びそのエステル誘導体の具体例としては、ブタノイルウルソール酸、ブタノイルウルソール酸ナトリウム、オクタノイルウルソール酸、ラウロイルウルソール酸、ラウロイルウルソール酸アンモニウム、パルミトイルウルソール酸、パルミトイルウルソール酸マグネシウム、2-エチルヘキサノイルウルソール酸、ヘキシルデカノイルウルソール酸、オクタノ

6) 同第 6 頁、第 8 行

「存在下」の後に「、」を挿入する。

7) 同第 7 頁、第 9 行

「45.7g を」なる記載を「45.7g と」と訂正する。

8) 同第 8 頁、第 15 行

「塩化チオン」なる記載を「塩化チオニル」と訂正する。

9) 同第 9 頁、第 13 行 ~ 第 15 行

「2-エチルヘキサノイルウルソール酸-2-エチルヘキシルエステル」なる記載を「2-エチルヘキサ

ノイルウルソール酸-2-エチルヘキシルエステル」
と訂正する。

10) 同第9頁、第19行

「以下」なる記載を「未満」と訂正する。

11) 同第10頁、第2行

「以上の」なる記載を「超える」と訂正する。

12) 同第10頁、第12行

「ドーパークローム」なる記載を「ドーパークローム」
と訂正する。

13) 同第10頁、第17～第18行

「ドーパクローム」なる記載を「ドーパークローム」
と訂正する。

14) 同第11頁、第4行

「ドーパクローム」なる記載を「ドーパークローム」
と訂正する。

15) 同第12頁、第4行

「この」なる記載の後に「実施例5中の」なる記載
を挿入する。

16) 同第12頁、第6行

「熱安定性」なる記載の前に「40で下放置による」

なる記載を挿入する。

17) 同第12頁、第7行

「第一図は有効成分の残存率」なる記載を「第一図
は経時下における有効成分〔(A)または(B)〕の
残存率」と訂正する。

18) 同第13頁、第2行と第3行の間に次の記載を挿
入する。

「第一図、表1及び表2の結果に示される如く、本発
明に係るウルソール酸誘導体(A)は4週間後におい
ても分解失活せず高い安定性(残存率)を有している
のに対し、従来品であるアスコルビン酸ジステアレ
ト(B)は分解失活が著しく、結果として変臭、変色
を引起こしていることは明らかである。」

19) 同第16頁、第15行と第16行の間(「ブタノ
イルウルソール酸セチルエステル1.0」と「4. 図
面の簡単な説明」の間)に次の記載を挿入する。

「実施例6. 化粧水

エタノール	7. 0
プロピレングリコール	5. 0
ポリオキシエチレン(50)硬化ヒマシ油	0. 5

クエン酸	0. 02
クエン酸ナトリウム	0. 1
メチルパラベン	0. 05
8-トコフェロール	0. 2
ウルソール酸	0. 1
ウルソール酸ナトリウム	0. 2
香 料	0. 4
水	87. 0

香 料	0. 3
水	78. 4

実施例7. 化粧水

エタノール	10. 0
グリセリン	5. 0
プロピレングリコール	4. 0
オレイルアルコール	0. 1
ウルソール酸アンモニウム	0. 1
ウルソール酸マグネシウム	0. 05
ポリオキシエチレン(20)ソルビタン モノラウレート	1. 5
ポリオキシエチレン(20)ラウリル エーテル	0. 5
メチルパラベン	0. 05